

口服固体制剂溶出度试验技术指导原则

1997年8月 美国FDA发布

2009年6月 药审中心组织翻译

苏威制药公司翻译

北核协会审核

药审中心最终核准

目 录

I.	前言	1
II.	背景	1
III.	生物药剂学分类系统	2
IV.	建立溶出度质量标准	3
	A. 建立新化学实体溶出度质量标准的方法	4
	B. 建立仿制药品溶出度质量标准的方法	5
	C. 特例	5
	D. 绘图或效应面优化法	6
	E. 体内-体外相关性	6
	F. 质量标准的验证和证实	7
V.	溶出曲线比较	7
	A. 模型非依赖性相似因子方法	7
	B. 模型非依赖性多变量置信区域方法	9
	C. 模型依赖性方法	9
VI.	溶出度与SUPAC-IR	9
VII.	体内生物试验的豁免	10
	附录A	

口服固体制剂溶出度试验技术指导原则

I. 前言

本指南适用于普通口服固体 (Immediate release, IR) 剂型, 可提供以下内容: (1) 溶出度试验的一般建议; (2) 设定与药物生物药剂学特性相关的溶出度质量标准的方法; (3) 比较溶出度曲线的统计学方法; (4) 协助确定在何种情况下溶出度试验足以证明可以豁免体内生物等效性研究的方法。本文还针对药品在批准后生产工艺发生变更时, 溶出度试验在确保药品质量和疗效一致性方面的建议。附录A以摘要形式概述了溶出度试验的方法学、仪器和操作条件。本指南的目的旨在通过提供获得溶出度比较曲线的参考意见, 以完善SUPAC - IR行业指南; 普通口服固体制剂; 工艺放大和批准后变更; 化学、生产和控制; 体外溶出度试验和体内生物等效性研究的文档管理。

II. 背景

固体制剂口服给药后, 药物的吸收取决于药物由制剂中的释放、生理条件下药物的溶出度或溶解作用及药物在胃肠道的生物膜通透性。上述步骤中由于前两步具有决定作用, 因此药物的体外溶出度有可能预测体内行为。基于这些基本的考虑, 口服速释固体制剂, 如片剂和胶囊, 其体外溶出度试验可用于 (1) 评价制剂批间质量的一致性; (2) 指导新制剂的开发; (3) 产品发生某些变更后, 如处方、生产工艺、生产场所变更和生产工艺放大后, 确保药品质量和疗效的一致性。

在药物批准过程中, 确定溶出度试验质量标准时, 应考虑到药物的溶解度、生物膜通透性、溶出度和药代动力学特性等。这些考虑还应用于确保药品始终是等效的, 并确保在生产规模放大后和在药品批准后发生某些变更时, 生产的产品是一致的。

递交到食品药品监督管理局 (FDA) 的新药上市申请 (NDAs) 中有生物利用度数据和体外溶出度数据, 这些数据和化学、生产和控制 (CMC) 数据共同表征了药品的质量和疗效。一般情况下, 这些数据可用于体外溶出度研究的药品批次多为关键的临床研究 and/或生物利用度研究批次, 以及在药品开发过程中其他人体研究中使用的批次。仿制药申请 (ANDAs) 的批准需要适当的生物等效性数据和同等的体外溶出度及

CMC数据（21 CFR 314.94）。仿制药的体外质量标准应根据溶出度曲线制定。对于新药申请以及仿制药申请，溶出度质量标准应根据可接受的临床批次、生物利用度批次和/或生物等效性批次的结果制定。

NDA的质量标准一旦确定，溶出度质量标准将作为批间质量保证的方法在美国药典（USP）中作为法定标准予以公布，并成为随后所有具有相同活性成分的IR产品的法定质量标准。一般情况下，该法定溶出度标准为单点的溶出度试验，并非溶出度曲线。

III. 生物药剂学分类系统

根据药物溶解度和生物膜通透性，文献（Amidon 1995）推荐应用以下生物药剂学分类系统（BCS）：

- 1类： 高溶解度 - 高通透性药物
- 2类： 低溶解度 - 高通透性药物
- 3类： 高溶解度 - 低通透性药物
- 4类： 低溶解度 - 低通透性药物

上述分类可以作为设定体外溶出度质量标准的依据，也可用于预测能否建立良好的体内-体外相关性（IVIVC）的根据。药物的溶解度是通过将最高剂量单位的药物溶解于pH值在1.0和8.0之间的250mL缓冲液中而测得的。当药物的剂量/溶解度所得溶液体积小于或等于250mL时，认为药物为高溶解度。一般情况下，对于在胃肠道内稳定的药物，吸收度高于90%的药物认为是高通透性药物，或药物的生物膜通透性已经通过试验测定了。BCS提示，对于高溶解度、高通透性（1类）药物及某些情况下的高溶解度、低通透性（3类）药物，其溶出度在0.1N HCl中15 min时为85%即可保证药物的生物利用度不受溶出的限制。在这种情况下，药物吸收的限速步骤为胃排空时间。

在禁食状态下，T50%胃内滞留（排空）时间均值为15-20分钟。因此，可以保守的认为，如果一种药物在温和的溶出度试验条件下，在0.1 N HCl中在15分钟内的溶出度为85%，即制剂的行为与溶液相似，一般情况下认为该药物不应存在生物利用度问题。如果药物溶出比胃排空时间慢，建议比较在多种介质中测定多个时间点的溶出度曲线。

对于低溶解度/高通透性的药物（2类），药物溶出度可能是药物吸收的限速步骤，

可能存在较好的IVIVC关系。对于此类制剂，建议测定在多种介质中的溶出度曲线。对于高溶解度/低通透性药物(3类)，通透性为吸收速率限制步骤，可能存在有限的IVIVC，这取决于相对溶出率和肠转运。第4类药物（即低溶解度/低通透性药物）对于口服给药制剂可能会存在严重的问题。

IV. 建立溶出度质量标准

建立体外溶出度质量标准的目的是保证药品批间的一致性，并提示可能存在的体内生物利用度问题。对于NDAs，制定溶出度质量标准的数据应来源于可接受的临床批次、关键的生物利用度批次和/或生物等效性批次。对于ANDAs/AADAs，制定溶出度质量标准的数据应来源于可接受的生物等效性制剂的批次。NDA的溶出度质量标准的制定应根据药物开发过程中的经验及适当的研究批次药物的体外特性数据。对于仿制的制剂，溶出度质量标准一般与参比制剂（RLD）相同，并通过测定仿制药在可接受的生物等效性研究中的溶出度加以确证。如果仿制药的溶出度与参比制剂存在本质的差异，在其体内数据是可以接受的情况下，则可以为仿制药建立不同的溶出度质量标准。药品溶出度质量标准一旦建立，在药品整个有效期内均应符合该溶出度的质量标准。

国际协调会议（ICH）Q1A指南（新原料药和制剂的稳定性试验）建议，对于NDA，应进行三批药品（两批预试和一批小试）的稳定性试验。当上述批次间及关键临床试验批次与预期上市的制剂批次间存在适当的生物等效性关系时，溶出度质量标准也可以用上述批次的产品制定。

在指南中对三类普通口服固体制剂溶出度试验质量标准进行了描述。

- 单点质量标准

作为常规的质量控制检验（适用于高溶解性和快速溶解的制剂）。

- 两点质量标准

1. 用于描述制剂的质量特征。
2. 作为某些类型制剂的常规质量控制检验（如缓慢溶解或水溶性较差的制剂，如卡马西平）。

- 溶出度曲线比较

1. 用于存在SUPAC-相关改变时认定产品的一致性。
2. 用于说明豁免低含量剂型生物等效性研究的要求。
3. 支持豁免其它生物等效性研究要求。

在将来，两个时间点的溶出度质量标准对于描述制剂的特点，或作为质量控制标准可能更加有用。

A. 建立新化学实体溶出度质量标准的方法

在NDA的生物药剂学部分（21 CFR 320.24 (b) (5)）及化学、生产和控制部分（21 CFR 314.50 (d) (1) (ii) (a)）列有申请人申报的溶出度方法学和建立的质量标准。建立制剂的溶出度特征应考虑药物的pH-溶解度曲线和pKa的情况。同时，药物通透性或辛醇/水分配系数的测定可能有助于选择溶出度方法学和质量标准。在建立溶出度质量标准时，可以咨询制药科学办公室(OPS)的生物药剂学和CMC评审人员。对于NDAs，建立质量标准的数据应来源于在关键的临床试验和/或证实的生物利用度研究中应用的产品批次的溶出度特性。如果预期上市的制剂与关键的临床试验中应用的制剂存在显著的差异，建议测定两种制剂的溶出度，并进行生物等效性试验。

应在温和的试验条件下开展溶出度试验，转速为50/100 rpm的转篮法，或转速为50/75 rpm的桨法，取样间隔期15分钟，得到溶出度曲线。对于快速溶解药品，可能必须在5 min或10分钟间隔时采样，获得适当的溶出度曲线。对于高溶解性和快速溶解的制剂（BCS 1类和3类），制定在60分钟或更短时间内，溶出度不少于（NLT）85%（Q=80%）的单点溶出度试验质量标准作为批间一致性的常规质量控制试验可满足要求。对于较慢溶解或水溶性较差的药物（BCS 2类），建议应用两点溶出度质量标准描述药品的质量特征，一点位于15分钟，以覆盖溶出度范围（溶出度窗），另一个较后的时间点（30、45或60分钟）保证85%的溶出度。要求药品在整个有效期内均符合溶出度质量标准。如果制剂的溶出度特性随时间而发生改变，则溶出度质量标准是否需要更改取决于溶出改变的药品与原生物批次或关键批次的生物等效性数据。由于存在生产规模放大及药品在批准后生产过程发生更改的情况，为保证药品上市后产品的

连续批次间的等效性，这些改变后生产的药品的溶出度曲线应与获得审批的生物批次或关键临床试验批次一致。

B. 仿制药品溶出度质量标准的设定方法

仿制药品溶出度质量标准的制定方法分为三类，这主要是根据制剂是否有法定的药典标准，和参比制剂所采用的溶出度试验方法。如果有法定的溶出度方法，则所有批准的新产品均应符合最新的USP溶出度试验要求。质量标准设定的三类方法如下：

1. USP收录的溶出度试验方法

在此情况下，质控溶出度试验方法就是USP中收录的溶出的试验方法。仿制药物办公室生物等效性部门亦推荐应用USP方法测定受试药品和参比制剂（各12个单位）在15分钟间隔或更短间隔时间内的溶出度曲线。当有科学研究数据证实确实需要时，生物等效性部门还建议提交附加的溶出度数据。具体情况包括（1）USP并未规定复方药物的所有活性成分的溶出度试验方法的情况和（2）USP规定应用崩解仪的情况。

2. USP未收录的溶出度试验方法，但有公开的参比制剂的溶出度试验方法

在此情况下，建议采用参比制剂批准的方法，测定受试药物和参比制剂（各12个单位）在15分钟间隔的溶出度曲线。当有科学研究数据证实确实需要时，生物等效性部门还要求提交附加的溶出度试验数据，作为批准的条件。

3. 无可参照的溶出度试验方法

在此情况下，建议在不同试验条件下，进行受试药品和参比制剂的对比性溶出度试验。试验条件可包括不同的溶出介质（pH值1至6.8）、加入表面活性剂和应用具有不同搅拌速率的装置1和装置2。在所有情况下，应获得上文推荐的溶出度曲线。溶出度质量标准的建立应根据得到的生物等效性数据和其它数据制定。

C. 特例

1. 两点溶出试验

对于水溶性较差的制剂（如卡马西平），推荐在一个以上的时间点进行常规质量控制的溶出度试验，以保证药品的体内行为。另外，可应用溶出度曲线进行质量控制。

2. 双层溶出度试验

为更精确的反映胃肠道的生理条件，如果具有维持的生物等效性，可能采用在添

加和不添加胃蛋白酶的模拟胃液（SGF），或添加和不添加胰酶的模拟肠液（SIF）中进行双层溶出度试验，以评价产品的批间质量差异。

在最近的样品研究中，发现有产品的软胶囊和硬胶囊制剂在SGF或无酶的SIF中的溶出度出现随时间下降的情况。这是由于成膜的原因。在酶存在的条件下（SGF中的胃蛋白酶和SIF中的胰酶）进行速释或缓释胶囊进行溶出度测定时，溶出度出现显著升高。在此情况下，可能需要采用多种溶出介质进行溶出试验，以充分评价产品质量。

D. 绘图或效应面优化法

绘图是确定关键生产变量（CMV）与体外溶出曲线和体内生物利用度数据集中响应面间关系的过程。CMV包括可显著影响制剂的体外溶出度的制剂、工艺、设备、原料和方法的改变（Skelly 1990, Shah 1992）。目的是制定产品质量标准，以保证未来生产的产品的生物等效性在既定的溶出度质量标准限度内。已有一些试验设计用于研究CMV对产品性能的影响。研究和评价绘图过程的一种方法包括（1）采用CMV制备两个或更多剂量的制剂，并研究这些制剂的体外溶出特征；（2）在一小组受试者体内（如 $n>12$ ），进行具有最快溶出度特征和最慢溶出度特征的药品与标准药品或待上市剂型的对比试验；和（3）测定这些受试药品的生物利用度及体外体内关系。具有极端溶出度特征的药品亦称为副批次产品（Siewert 1995）。如果发现具有极端范围溶出度特征的药品与标准药品或待上市剂型具有生物等效性，则溶出度特征在上述范围以内的未来产品批次之间应等效。上述方法可视为验证溶出度质量标准的限度。应用绘图方法确定的药品溶出度质量标准可提供确保产品质量和产品性能最大可能。根据评价的药品数目，绘图研究可提供体外-体内相关性的信息和/或体内数据与体外数据间的等级次序关系。

E. 体内-体外相关性

对于高水溶性（BCS 1类和3类）药物，应用当前已有的辅料和生产技术所生产的普通口服固体制剂，建立体内外相关性的可能性不大。对于水溶性较差的药品，如BCS 2类，有可能建立体内外相关性。

对于一种药物，如果能够建立其体内体外相关性（相关或关联），那么溶出度测定作为质量控制手段的意义就会提高。通过溶出度预测该药物制剂的体内行为也非常

有价值。体外试验是区分制剂合格与不合格的工具。就体内行为而言，合格产品具有生物等效性，而不合格的药品则不具有生物等效性。为建立药物的体外-体内相关性，至少应研究三批具有不同体内行为以及体外性能的产品。如果这些产品表现出不同的体内行为，则可修改体外试验条件使获得的数据与体内数据相关联，从而建立起体外-体内相关性。如果这些产品的体内行为未见差异，而体外行为具有差异，则可能需修改体外试验条件，使这些产品在体外达到相同的溶出度。大多情况下，体外溶出度试验比体内试验具有更高的敏感性和区别能力，因此，从确保质量的观点考虑，采用区别能力强的体外溶出度方法检验药品可能产生的差异更合适，因为这可以在药品的体内行为受到影响之前及时发现产品质量的改变。

F. 质量标准的验证和确认

体外系统的验证可能需要体内研究证实。在此情况下，应采用相同的制剂，但非制剂CMV应存在差异。应配制两种具有不同体外特征的批次（绘图方法），然后对上述药品进行体内试验。如果两种药品表现出不同的体内特征，则系统通过验证。相反，如果体内行为无差异，则试验结果可能只是确认了绘图方法中讨论的溶出度质量标准限度。因此，应确认溶出度质量标准的验证或确认。

V. 溶出曲线比较

直至近期，单点溶出度试验和质量标准才应用于生产放大和批准后变更的评价中，如（1）生产放大；（2）生产场所的改变；（3）组成和组分改变及（4）设备和工艺改变。药品的变更也可能是相比于以前批准的制剂的较小规格。在出现较小改变时，单点溶出度试验可能足以确保药品的质量和性能未改变。对于更多较大改变发生时，推荐采用在相同的条件下进行溶出度曲线比较（见SUPAC-IR）的方法对改变前后的药品进行比较研究。以下情况下可认为溶出度曲线相似（1）整体溶出度曲线相似和（2）在每一溶出度采样时间点时相似。溶出度曲线比较可采用模型非依赖性方法或模型依赖性方法进行。

A. 应用相似因子的模型非依赖性方法

简单的模型非依赖性方法采用差异因子（ f_1 ）和相似因子（ f_2 ）比较溶出度曲线

(Moore 1996)。差异因子 (f_1) 是计算在每一时间点两个曲线差异的百分率 (%), 是两个曲线相对误差的衡量参数:

$$f_1 = \{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t]\} \cdot 100$$

其中n为时间点个数, R_t 为参照批次(改变前)药品在时间t的溶出度值, T_t 为试验批次(改变后)药品在时间t的溶出度值。

相似因子 (f_2) 为对偏差的平方和的平方根的倒数进行对数转换, 为两个曲线溶出度百分率 (%) 相似性的衡量参数:

$$f_2 = 50 \cdot \log \{[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100\}$$

测定差异因子和相似因子的具体步骤如下:

- 1、测定受试产品(改变后)和参照产品(改变前)的溶出度曲线(各12个单位)。
- 2、根据在每一时间间隔时两条曲线的平均溶出度值, 应用上述方程计算差异因子 (f_1) 和相似因子 (f_2)。
- 3、对于认为相似的曲线, f_1 值应接近0, f_2 值应接近100。一般情况下, f_1 值达15 (0-15) 且 f_2 值高于50 (50-100), 则两条曲线可确认为相同性或等价性, 因此, 受试药物(改变后)与参比制剂(改变前)确认为性能等价性。

当具有三至四个或更多的溶出度时间点时, 模型非依赖性方法最适于溶出度曲线的比较。作为通用方法的进一步建议, 应考虑以下建议:

- 应在严格相同的条件下进行受试批次和参照批次溶出度测量。两个曲线的溶出时间点应相同(如15、30、45、60分钟)。应用的参照批次应为改变前最近期生产的药品。
- 两个药品均溶出85%时, 仅需考虑一次测量。
- 为采用均值, 在较早时间点(如15分钟)的变异系数百分率应不高于20%, 其它时间点的变异系数百分率应不高于10%。
- R_t 的溶出度均值可来源于(1)改变前最后一个批次(参比制剂)或(2)改变前连续生产的两个或多个批次的药品。

B. 模型非依赖性多变量置信区域方法

如果批内差异高于15% CV，多变量模型非依赖性方法更适于溶出度曲线比较。建议应用以下步骤：

- 1、根据参照批次（批准的标准）产品的溶出度的批间差异，确定多变量统计距（MSD）的相似性限度。
- 2、估计受试药品和参比制剂平均溶出度间的MSD。
- 3、估计受试批次与参照批次间真实MSD的90%置信区间。
- 4、比较具有相似性限度的置信区间上限。

如果置信区间的上限低于或等于相似性限度，则认为试验批次与参照批次药品相似。

C. 模型依赖性方法

已有一些拟合溶出度曲线的数学模型报道。应用上述模型比较溶出度曲线，建议应用以下步骤：

- 1、选择最适当的模型比较标准批次、改变前和已批准批次的溶出度曲线，。建议应用具有不多于三个参数的模型(如线性模型、二次模型、对数模型、概率模型和Weibull模型)。
- 2、应用由每一单元产生的曲线数据，将数据拟合至最适当的模型。
- 3、根据批准标准批次拟合模型参数的变异，设定受试批次（如胶囊或片剂）相似性区域。
- 4、计算受试批次和参照批次间模型参数的MSD。
- 5、预计两个批次间真实差异的90%置信区域。
- 6、比较置信区域与相似性区域的限度。如果置信区域在相似性区域限度以内，则认为受试批次与参照批次具有相似的溶出度曲线。

VI. 溶出度与SUPAC-IR

对于普通口服固体制剂生产批准后的变更（FDA 1995），SUPAC-IR指南从以下几方面定义了变更程度、推荐的试验及申报资料，以保证药品在（1）组分和组成、（2）生产场所、3）生产规模、（4）工艺和设备改变前后的质量和性能的一致。根据改变的程度和活性原料药的生物药剂学分类系统分类，SUPAC-IR指南推荐进行不同水平的体外溶出度试验和/或体内生物等效性研究。根据治疗范围和原料药的溶解度及通透性因素，开展的试验亦不同。对于超过本指南规定范围的制剂改变，推荐在几种介质中进行附加的溶出曲线测定试验。对于生产场所的改变、放大设备改变和较小的工艺改变，仅溶出度试验应足以确认产品质量和性能没有改变。SUPAC-IR指南推荐采用溶出度曲线比较评估不同水平的改变，并分析受试药物（更改后）和参比制剂（更改前）间的产品相似性，推荐应用模型非依赖性方法和相似因子（ f_2 ）进行溶出度曲线比较。

VII. 体内生物等效试验的豁免

溶出度比较试验除用于常规的质量控制检验外，还用于豁免小规格产品的生物等效性试验（豁免体内生物等效性试验）。为了豁免体内生物等效性试验，应采用本指南第V部分“溶出度曲线比较”中描述的方法之一进行溶出度曲线的测定和评价。一般情况下，一个规格的药品经生物等效性研究批准后，对于其他规格可参考以下标准豁免生物等效性试验：

当药物具有线性动力学的特点且不同规格产品处方比例相似时，可对最高规格的药品开展生物等效性研究，根据充分的溶出度试验，可以豁免低规格药品的体内研究（21 CFR 320.22 (d) (2)）。处方比例相似性还可解释为，这些不同含量规格的药品产品处方组成的变化涵盖在SUPAC-IR指南中所讨论的分类“组分和构成”允许的变更范围内。在任何情况下，增加的含量规格的规格制剂产品的批准取决于增加的含量规格与原规格关键生物等效性研究中所采用批次的制剂规格的溶出度曲线比较研究结果。

附录A 溶出度试验条件

仪器

最常采用的溶出度试验方法为(1)转篮法(仪器1)和(2)桨法(仪器2)(Shah 1989)。转篮法和桨法为简单、稳定、标准化、且应用广泛的方法。上述方法足以实施对各种制剂的溶出度试验。鉴于上述原因,除证明上述方法不适合外,均应采用美国药典(USP)中描述的正式的体外溶出度方法,仪器1和仪器2。如有需要,可以考虑采用如USP中描述的往复摇动的气缸(仪器3)和流通池(仪器4)进行体外溶出度操作。对于特定药品,如能证明这些方法或其替代方法对于特定产品的优越性,可考虑应用上述方法学或其它替代/修改的方法进行体外溶出度试验。由于生物学和制剂的多样性及对此领域了解的逐渐加深,可能需要进行不同的试验条件的修订以保证获得较好的体内相关性。一般情况下,USP中描述的溶出度方法学和仪器均可采用手动采样或自动操作。

溶出介质

如有可能,溶出度试验应尽可能在生理条件下进行。这样可以参比制剂体内行为解释相关的溶出度,但常规的溶出度试验条件不需要与胃肠环境严格一致,而是应根据原料药的理化性质和口服给药后可能暴露的环境条件确定。

溶出介质的体积一般为500、900或1000 mL,最好为漏槽条件,但不强制要求。应采用pH值范围为1.2至6.8(缓冲液的离子强度与USP中相同)的水性介质。为模拟肠液(SIF),可采用pH 6.8的溶出介质。更高pH的溶出介质应视具体情况予以说明,一般情况下不应超过pH 8.0。模拟胃液(SGF)还可采用pH 1.2的无酶溶出介质。在SGF和SIF中加入酶,应视具体情况加以说明并证明其合理性。近来有研究表明,胶囊制剂在溶出度试验中,可能会形成膜壳,因此可能需要在介质中加入酶(SGF中的胃蛋白酶和SIF中的胰酶),以促使药物成分的溶出。另外,尽量不采用水作为溶出介质,因为某些试验条件,如作为溶出介质的水的pH值和表面张力可能随水的来源不同而不同,并且在试验中,由于溶出的活性组分和惰性辅料的影响作用,使溶出介质水自身发生改变。对于不溶于水的制剂或水溶性较低的制剂,推荐应用表面活性剂,如十二烷基硫酸钠(Shah 1989, 1995),但需对其使用的必要性和使用量进行论证。

不建议使用水性酒精介质。

所有IR剂型的溶出度试验均应在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的条件下进行。转篮法和浆法可用于在多种介质条件下开展溶出度试验（如在pH 1.2时开展最初的溶出试验，适当间隔后，可加入少量的缓冲液使pH值升高至6.8）。另外，如果要加入酶，可在最初研究（无酶）后加入。应用仪器3可轻易的改变介质。对于在溶出运行中更换溶出介质时，也可采用仪器4。

某些制剂和组分对溶出介质中溶解的空气敏感，因此需要脱气。在应用浆法进行溶出试验时，一般情况下，胶囊剂型容易在试验过程中漂浮。在此情况下，建议在胶囊周围缠几圈导线（USP）。

每年应对溶出仪器进行至少两次适用性检测，在仪器有任何重要的更换或移动时，也应采用运行标准（如校准器）进行仪器的适用性检测。但由转篮法改为浆法，或相反的改变可能需要重新校准。仪器和溶出度方法学应包括产品相关的操作说明，如溶出介质的脱气和胶囊缠线的应用。与手动操作相比，应对自动操作的验证进行规范记录。溶出度试验过程中的关键步骤的验证应符合分析方法学的设定标准。

搅拌

一般情况下，在溶出度试验过程中应维持弱的搅拌条件，以保证该方法具有最强的区分能力并且能够检测体内溶出较差的产品。应用转篮法时，常用的搅拌条件（或搅拌速度）为50-100 rpm；应用浆法时，转速为50-75 rpm（Shah et al., 1992）。很少应用仪器3和仪器4评价普通口服固体制剂的溶出度。

验证

溶出度仪器/方法学验证应包括（1）应用校准器进行的系统适应性测定；（2）必要时进行脱气验证；（3）手动程序与自动程序间的验证和（4）关键步骤的验证（如溶出样品定量分析中应用的分析方法）。这些验证应包括分析方法验证的所有适当步骤和操作。